

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

459

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Suzanne DANYSZ (née LAPASSADE)

née à Tananarive le 12 juin 1902

Licenciée de philosophie

UN CAS DE LEUCÉMIE AIGÜE
A ÉVOLUTION PROLONGÉE
ESSAI THÉRAPEUTIQUE

Président : M. M. Lœper, Professeur.

IMPRIMERIE ANDRÉ TOURNON ET CIE

257, RUE SAINT-HONORÉ, 257

PARIS

—
1938

RIJKSUNIVERSITEIT LEIDEN



0535 5081

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Suzanne DANYSZ (née LAPASSADE)

née à Tananarive le 12 juin 1902

Licenciée de philosophie

UN CAS DE LEUCÉMIE AIGÜE A ÉVOLUTION PROLONGÉE ESSAI THÉRAPEUTIQUE

Président : M. M. Lœper, Professeur.

IMPRIMERIE ANDRÉ TOURNON ET CIE

257, RUE SAINT-HONORÉ, 257

PARIS

—
1938

I. — PROFESSEURS.

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LÉPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologique	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE.

MM.

AMELINE . . .	Pathologie chirurgicale
BARIÉTY . . .	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Étienne).	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD . . .	Histologie.
CATHALA . . .	Pathologie médicale.
CHEVALLIER . .	Pathologie médicale.
GOSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD . . .	Parasitologie.
GASTINEL . . .	Bactériologie.
DE GAUDART	
D'ALLAINES . .	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES . .	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU . . .	Pathologie médicale.
HALPHEN . . .	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN . . .	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . .	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY . .	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX . . .	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET . . .	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET . .	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE . .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens.

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT .	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER . .	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS . .	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER . . .	Obstétrique.
SCHWARTZ . . .	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL . . .	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN . .		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT . . .	
CHABROL . . .		GATELLIER . .	
DONZELOT . .		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR VALLERY- RADOT			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER . . .	

V. — CHARGÉS DE COURS.

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AUX MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LœPER

Professeur de Clinique à la Faculté de Médecine.
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.
Membre de l'Académie de Médecine.
Commandeur de la Légion d'Honneur.

*En respectueux remerciement pour
l'honneur qu'il m'a fait en acceptant
la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. LEMAIRE
Médecin des Hôpitaux.

En témoignage de ma grande admiration ; — et de ma vive gratitude pour les conseils si précieux qu'il accorda à ce travail dont le sujet lui est dû.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Le sujet de la présente étude est un cas de leucémie aiguë qui fut observé dans le service du Professeur LÉPER, à l'Hôpital Saint-Antoine, et dont l'évolution se prolongea huit mois.

Le diagnostic de leucémie aiguë, étayé de toutes les données de la clinique et du laboratoire, ne peut être contesté, et il est indiscutable qu'il ne s'agissait pas, ici, de l'évolution aiguë terminale d'une leucémie chronique.

La durée exceptionnelle de cette évolution méritait d'être signalée. Bien que le polymorphisme clinique et évolutif de cette affection impose une grande prudence dans l'appréciation des résultats thérapeutiques, il semble qu'on soit autorisé à considérer cette longue évolution comme imputable à la thérapeutique dirigée par le Professeur LÉPER et par le Professeur agrégé LEMAIRE, et que ce travail se propose d'exposer.

POSITION ACTUELLE DE LA QUESTION DES LEUCEMIES

I. — LE PROBLÈME DE LA CONCEPTION ET DE LA DÉFINITION DE LA MALADIE.

Cette étude a pour objet une question de thérapeutique. Or, pour poser clairement un problème thérapeutique, il n'est pas inutile de rappeler la définition, aussi précise et complète que possible de l'affection en cause — définition qui n'a pas qu'un intérêt de description nosologique, mais dont l'énoncé même résume les principaux critères du diagnostic.

Une entité pathologique est d'autant mieux définie, et de critères diagnostics d'autant plus précis, qu'il est possible d'étayer sa définition de connaissances étiologiques. Ce ne peut être malheureusement le cas ici. L'étiologie des leucémies nous est encore inconnue. Tout au plus ont-elles pu être situées, et situées dans le cadre des maladies dont la manifestation dominante semble être un processus prolifératif. En effet, l'allure clinique des leucémies, et surtout le processus d'hyperplasie et de néoformation qui les caractérise au point de vue anatomo-pathologique, ont fait établir

une parenté, tout au moins une analogie, entre leucémies, réticulo-endothélioses et cancers. Quant aux recherches expérimentales, elles seraient, dans leur ensemble, favorables à une hypothèse attribuant aux leucémies une cause infectieuse.

Le matériel expérimental de ces recherches est fourni presque exclusivement par la leucémie des poules, qui fit l'objet des travaux de WALBACH, en Allemagne, et d'OBERLING et GUÉRIN, en France. Ces recherches ont établi l'inoculabilité, la transmissibilité de la maladie et ont conclu à l'existence probable d'un virus filtrant, agent causal de l'affection. Des travaux sur la leucémie des souris montrèrent aussi sa transmissibilité par voie d'inoculation (avec cette différence que, pour les souris, le produit devait nécessairement contenir des cellules pour être infectant).

La recherche d'un lien causal entre leucémies et tumeurs préoccupa OBERLING et GUÉRIN. Ils purent établir que le même virus engendre, selon les conditions de l'expérience, soit des leucémies, soit des tumeurs, ou les deux à la fois. Ce résultat est confirmé par des faits apportés par les Scandinaves et, en France, par Jean BESNARD : c'est ainsi que des substances cancérigènes, comme le goudron, semblent être, également, génératrices de leucémies.

Rien toutefois ne permet jusqu'à présent d'étendre ces conclusions expérimentales à la leucémie humaine. Tout au plus peut-on dire que, selon les données actuelles, la maladie se situerait aux confins de l'infection septicémique et du néoplasme.

La définition symptomatique classique. —

Etant donné notre ignorance de l'étiologie, la définition des leucémies ne peut donc reposer que sur un ensemble symptomatique. La définition classique a pour base deux catégories de symptômes : les symptômes cliniques (adénopathie, splénomégalie, syndrome hémorragique, accidents bucco-pharyngés, etc...) et les symptômes histologiques. Or, l'étude des symptômes histologiques, considérés comme le critère le plus sûr pour le diagnostic de la maladie, se limitait, il y a peu de temps encore, à l'analyse du sang circulant, à l'hémogramme. Le diagnostic de leucémie était posé seulement quand on constatait, outre l'existence des symptômes cliniques cités, un hémogramme présentant comme altérations typiques l'accroissement considérable du nombre des globules blancs et la modification des proportions relatives de leurs différentes espèces, — le bouleversement de la formule leucocytaire étant d'ailleurs plus pathognomonique de la maladie que le chiffre absolu des globules blancs (on sait qu'il existe des formes leucopéniques de leucémie).

Elargissement de cette définition. — Mais voici que des techniques récentes, des moyens d'investigation nouveaux, ont conduit à un remaniement, ou plutôt à un élargissement de la notion de leucémie. Depuis longtemps déjà on soupçonnait l'existence de formes de la maladie, où des troubles cliniques conformes à la conception courante s'accompagnaient

d'un hémogramme normal ou sub-normal. Le diagnostic de ces formes était considéré comme impossible, du vivant du malade. Il ne pouvait, estimait-on, se faire que sur pièces nécropsiques.

Certains auteurs eurent alors l'idée d'explorer directement les organes hématopoïétiques facilement accessibles. Ils utilisèrent, en premier lieu, la ponction de la rate. Connue depuis longtemps, la mise au point de sa technique précise et son utilisation de façon suivie et systématique pour l'étude des maladies du sang sont dues surtout aux travaux de P. EMILE-WEIL et ISCH-WALL. A la ponction de la rate, s'adjoignirent la ponction des ganglions et celle de la moelle osseuse au niveau du sternum. Le diagnostic put alors s'aider de toute une étude des centres hématopoïétiques. Ainsi furent connues ces formes à minima, que l'on a désignées sous les noms divers de leucoses, leucémies aleucémiques, ou cryptoleucémies. La dénomination de « cryptoleucémies » semble préférable à celle de « leucoses », imprécise, ainsi qu'à celle de « leucémies aleucémiques », contradictoire dans ses termes.

La notion de cryptoleucémie. — Par cryptoleucémies, on désigne des états pathologiques où l'ensemble des symptômes cliniques et histologiques n'est pas homogène avec le contenu de la notion classique de leucémie et où, en somme, quelque chose reste « caché ». De nombreux auteurs (P. EMILE-WEIL, ISCH-WALL, LAMY, DEBRÉ) ont récemment insisté sur ces cas. Parfois, ce sont les signes cliniques qui font

défaut, en presque totalité ou en partie. Beaucoup plus souvent, ces signes cliniques, présents, s'accompagnent d'un hémogramme sensiblement normal, alors que splénogramme et myélogramme révèlent les troubles typiques d'une leucémie.

On peut donc définir les cryptoleucémies comme des leucémies dont le processus hyperplasique ne s'extériorise pas dans le sang circulant. Est-ce une forme de la maladie ? ou une phase — celle de début — de son évolution ? (phase que certains ont appelée « préleucémique »). Tout semble se passer comme si la maladie restait assez longtemps cantonnée dans les organes hématopoïétiques. Puis, il se produit une colonisation progressive du sang circulant, jusqu'alors demeuré indemne. Parfois même, c'est une inondation brusque du sang par la série blanche. Dans certains cas, cette invasion a été signalée comme une manifestation très tardive et, même, presque terminale. La phase cryptique aurait alors occupé la presque totalité de la durée de la maladie.

La description classique de la leucémie est donc, désormais, sujette à révision. La fièvre, les manifestations bucco-pharyngées, ne semblent plus devoir être considérées comme des signes cardinaux de l'affection. Tardifs, ou même parfois absents, ils n'apparaissent plus que comme l'extériorisation, la localisation habituelle d'un processus pathologique, qui atteint constamment et initialement les organes hématopoïétiques profonds.

Ainsi s'est récemment élargie et complétée la

conception de l'entité pathologique « leucémie ». La thérapeutique aura désormais à s'appliquer à un champ, à la fois plus étendu et mieux défini. Elle pourra ainsi s'adresser aux premières phases de la maladie, avant la généralisation de la leucoblastose à tous les tissus. Peut-être est-ce là la condition de son succès.

II. — LE PROBLÈME THÉRAPEUTIQUE.

L'étiologie des leucémies n'étant pas encore élucidée, il s'ensuit que nous ne possédons pas un traitement spécifique s'attaquant à la cause même du mal. Nous avons seulement à notre disposition un certain nombre d'agents thérapeutiques, les uns classiques, les autres de conception ou tout au moins d'utilisation plus récente, et dont l'ensemble réalise un traitement symptomatique.

Ce traitement poursuit, comme but essentiel, le retour à la normale, autant que faire se peut, dans le sang circulant et dans les centres hématopoïétiques, du nombre total des globules blancs, des proportions respectives de leurs différentes formes, ainsi que la régularisation de l'activité des centres hémoformateurs.

a) **Traitement leucolytique.** — Le traitement dirigé vers l'obtention de ce résultat est, par consé-

quent, avant tout, un traitement leucolytique. Il cherche à obtenir la destruction des globules blancs en excès dans le sang et dans les organes formateurs, et à obtenir cette destruction de façon aussi élective que possible, en préservant au maximum l'intégrité des globules rouges. Ceux-ci ne sont déjà que trop atteints par le processus pathologique qui détourne à peu près uniquement, au profit de la série blanche, l'activité des organes hématopoïétiques.

Les agents leucolytiques employés se classent, par leur nature, en trois catégories : agents physiques, agents chimiques, agents biologiques.

Les *agents physiques* sont les plus classiquement et les plus généralement utilisés. Ils ont été, pendant longtemps, considérés comme l'arme la plus efficace, et même à peu près la seule efficace, à diriger contre les leucémies. Récemment, leur valeur a été remise en question.

Les *rayons X* sont utilisés dans le traitement des leucémies depuis 1912 environ (RENON et DEGRAIS, 1913). De nombreux tâtonnements ont conduit à des modifications successives de la technique. La technique actuelle utilise : du point de vue de la qualité des rayons, des rayons très pénétrants (les rayons mous, nocifs pour la peau, sont arrêtés au moyen de filtres d'aluminium) ; du point de vue de leur quantité, des doses faibles ; du point de vue de la topographie de leur utilisation, l'irradiation de la rate et des os longs en séances alternantes. Plus récente

encore est la technique désignée sous le nom de télé-röntgenthérapie totale (TECHENDORF). C'est une irradiation totale (corps entier, face exceptée), homogène (même dose sur toute l'étendue du champ), simultanée (et non par zones successives), et utilisant des doses extrêmement faibles, de l'ordre de $1/20^e$ de la dose-érythème. Ce procédé aurait deux avantages. Il ménagerait mieux la série rouge (mais ceci est contesté) et il permettrait la pratique ultérieure d'irradiations localisées à fortes doses. D'après ses promoteurs, la télé-röntgenthérapie totale serait, en effet, la technique favorisant le moins le développement d'une radio-résistance progressive de l'organisme. Cette radio-résistance progressive est, on le sait, le gros écueil du traitement radiothérapique. Les séances procurent presque toujours au début (à condition toutefois que le malade les supporte) une réelle amélioration, tant de la formule hématologique que des symptômes cliniques, amélioration d'ailleurs temporaire. A mesure que l'on poursuit le traitement, elles sont suivies de rémissions de moins en moins accentuées et de plus en plus brèves. Une radio-résistance se développe, qui finit par être absolue et aboutit à une inefficacité complète du traitement. C'est, du moins, ce qui a lieu dans la majorité des cas. Car il arrive, exceptionnellement il est vrai, que l'on rencontre, chez le sujet, dès le tout début du traitement, une violente résistance de l'organisme, une réaction telle qu'on a pu lui donner le nom de « radiophylaxie » (Maurice WOLF) et qui rend impossible toute tentative de poursuivre les séances.

Tels sont la technique du traitement par les rayons X et ses résultats. Quel en est le mécanisme d'action ? Celui-ci est encore assez mal élucidé. Les rayons semblent avoir une action assez complexe et multiple. Action sur les éléments figurés, en premier lieu. Ils provoqueraient la destruction des globules blancs, de façon indirecte, en les rendant plus sensibles à la phagocytose et à la lyse, en les fragilisant (les globules rouges sont touchés aussi, mais à un moindre degré). Puis, action générale sur le sérum, le plasma, l'ensemble de l'organisme et, en particulier, les centres hématopoïétiques, action qui apparaît comme certaine, mais d'analyse plus obscure encore que l'action sur les éléments figurés.

Le *radium* présente aussi une certaine importance dans la thérapeutique des leucémies. On tente parfois son emploi quand les rayons X ont épuisé leur effet. Cet emploi est réalisé, soit sous forme de tubes à radium, soit sous la forme des « sels Collés », avec étalement de la substance active sur une grande surface.

A signaler, enfin, au nombre des agents physiques, les essais d'utilisation du *thorium* sous forme de sels injectables par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse.

L'introduction des *agents chimiques* dans le thérapeutique des leucémies est à peu près contemporaine de celle des agents physiques. Le principe de cette chimiothérapie est l'utilisation de substances qui

soient des poisons aussi électifs que possible des globules blancs.

Le médicament chimique majeur des leucémies est le *benzol*, auquel s'adjoignent, mais avec une importance bien moindre, les arsénicaux.

Le *benzol* a, en ce qui concerne son action, son mode d'administration et ses résultats, surtout été étudié en France par AUBERTIN. A l'étranger, il fut expérimenté par WALBACH sur la leucémie des poules. C'est un agent hémolytique puissant, et — ce qui est indispensable pour son utilisation ici — il est plus leucolytique qu'érythrolytique. Son administration, par voie buccale, s'accompagne d'une forte leucopénie, avec diminution de la rate et des ganglions hyperplasiés. Mais, il produit des effets nocifs sur les capillaires, il a une action très toxique sur le foie et les reins et il atteint les globules rouges dans une trop forte proportion. Avec le *benzol*, en effet, la marge de sensibilité entre globules rouges et globules blancs est bien moindre qu'avec les agents physiques.

L'*arsenic* présente le même inconvénient : action trop considérable sur les globules rouges, d'où la difficulté de son emploi. Certains auteurs anglais l'ont, cependant, fortement préconisé, au moins associé aux rayons X. Il est administré sous des formes très diverses : liqueur de Fowler, arsénicaux organiques tri-valents ou pentavalents.

Avec les *agents biologiques*, nous pénétrons dans un domaine beaucoup plus récent, et surtout d'expérimentation beaucoup moins étendue. Le mécanisme

d'action est variable selon l'agent employé, mais l'effet recherché est toujours, en définitive, la leucolyse et la régulation de la leucogénèse.

La *malariathérapie* utilise probablement moins la leucolyse infectieuse spontanée qu'un effet de choc. C'est l'impaludation par le *plasmodium vivax*, la moins dangereuse et la plus maîtrisable par la quinine, qui est préférée. La *protéinothérapie* utilise, sans doute aussi, la leucolyse par choc. On a également préparé des *sérums leucolytiques*, obtenus par injections de leucocytes humains à des animaux. Le sérum de ces animaux devient alors leucolytique pour l'homme, et cela très électivement. Mais les résultats ne sont que passagers. Enfin, il faut citer les *extraits opothérapiques* (moelle de bœuf, extraits spléniques), dont les effets semblent assez douteux.

Nous venons de passer en revue la médication leucolytique. Dans son action générale s'entremêlent vraisemblablement les phénomènes de destruction et les phénomènes d'hyperplasie et de régénération, avec prédominance des phénomènes de destruction au début, et gain progressif de ceux de régénération ensuite (puisqu'on aboutit toujours, en définitive, à l'échec du traitement et à l'impossibilité à plus ou moins brève échéance de l'enrayement du processus prolifératif). Quel est, pratiquement, le bilan de ce traitement ? La majorité des auteurs semble admettre qu'il n'a vraisemblablement qu'une influence assez faible sur la durée de vie. Mais, si la survie obtenue n'est qu'assez minime, par contre, les malades, rede-

venus des individus à peu près valides, sont rendus à une vie active, presque normale.

Le traitement n'est pas sans dangers. On a vu, fréquemment, des leucolyses excessives. Plus fréquemment encore, des anémies graves, avec chute considérable des globules rouges, et grand syndrome hémorragique. AUBERTIN a signalé que la téléroëntgénéthérapie totale, en particulier, aurait sur les globules rouges une action destructrice beaucoup plus considérable que la radiothérapie locale, action susceptible de poursuivre sa marche longtemps après cessation du traitement, et en dépit de la mise en œuvre d'une thérapeutique antianémique.

En effet, la destruction des globules blancs en excès et la régulation de la leucopoïèse ne doivent pas être le but unique du traitement des leucémies. Le traitement leucolytique a pour contre-partie l'anémie plus ou moins accentuée, mais à peu près fatale, qu'il provoque. Or, un leucémique est déjà, du seul fait de sa maladie, en état d'anémie sérieuse, puisque l'activité de ses organes hémio-formateurs est presque tout entière mobilisée au profit des globules blancs.

b) Traitement anti-anémique. — Le traitement leucolytique se complètera donc d'un traitement dirigé contre l'anémie et contre les troubles qui accompagnent le bouleversement de la composition du sang : troubles de la coagulation, hémorragies, etc... Le *fer*, sous forme inorganique ou sous forme organique (lécithines, extraits hépatiques, foie de veau

cru, etc...), joue ici un rôle important. On lui adjoint parfois un traitement vitaminique, utilisant la *vitamine D* et la *vitamine C*. La *vitamine D*, administrée sous forme d'huile de foie de morue, de stérols ou de bains d'U. V., étant fixatrice du calcium, aura une influence favorable sur les troubles de la coagulation. Quant à la *vitamine C*, on sait que sa carence se traduit par des troubles hémorragiques. Aussi sera-t-elle très utile comme correcteur de certaines manifestations leucémiques.

Le traitement est, on le voit, multiple, comme sont multiples les symptômes eux-mêmes, puisqu'il est jusqu'ici purement symptomatique.

OBSERVATION

Après ce rapide exposé de la position actuelle de la question des leucémies, tant au point de vue définition de la maladie qu'au point de vue de sa thérapeutique classique, présentons le malade dont le cas, dans le service du Professeur LÆPER, fut l'objet de l'essai thérapeutique étudié ici.

L'histoire de ce malade, un jeune homme de 20 ans, sera divisée en trois parties : 1° la période, telle qu'elle ressort de l'interrogatoire, qui a précédé son arrivée à l'hôpital ; 2° l'examen à son entrée, c'est-à-dire le bilan d'ensemble qui fut alors établi ; 3° son histoire pendant son séjour à l'hôpital.

1° Période antérieure à l'entrée dans le service. — Les renseignements, fournis par l'interrogatoire et relatifs à cette période, se limitent à assez peu de chose. Les antécédents héréditaires ne signalent rien. Les antécédents personnels signalent seulement une crise de rhumatisme articulaire aigu, ayant eu lieu un an auparavant. Traitée par le salicylate de soude, elle n'a pas entraîné de lésion cardiaque.

Un interrogatoire visant à dépister une ingestion médicamenteuse ou toxique quelconque dans les mois qui précèdent est resté négatif.

Le malade semble donc avoir joui d'une bonne santé jusqu'à une époque récente.

C'est au cours du mois de juin 1936 que se place le début apparent de la maladie. Le malade remarque, en premier lieu, une fatigue, une asthénie prononcée. Il se sentait fébrile (la température, toutefois, n'a pas été prise). En même temps se produisait une stomatite qui fut traitée par des bains de bouche. Surtout, fait important, cette stomatite s'est accompagnée de gingivorragies assez considérables. Minutieusement interrogé sur l'existence d'autres manifestations hémorragiques à cette époque, le malade n'en signale aucune.

Au début de juillet, prennent place une recrudescence de l'asthénie et un état fébrile accentué. Les gingivorragies reprennent, les gencives sont tuméfiées et très douloureuses. Le 4 juillet, apparaît une tuméfaction de la joue droite, tuméfaction pour laquelle est porté le diagnostic d'abcès dentaire. Le lendemain, une angine occupant l'amygdale gauche se manifeste, avec dysphagie intense. On porte le diagnostic d'angine de Vincent.

En présence de l'acuité et de la persistance des symptômes, le malade entre le 13 juillet, à l'hôpital de Thonon-les-Bains. Il y restera jusqu'au 28 juillet. Le départ pour Paris est alors décidé.

A son arrivée à Paris, le malade consulte un médecin en ville. Il reçoit une injection de propidon, puis une avulsion dentaire est pratiquée. Elle est suivie d'une hémorragie importante et le malade, porteur

d'une lettre de son médecin, se présente le 3 août 1936 à l'hôpital Saint-Antoine.

2° Examen du malade à son arrivée. — Il s'agit d'un jeune homme de 20 ans, élève d'une école hôtelière. Son état général semble, à première vue, bien conservé : pas de maigreur — toutefois, on remarque une pâleur prononcée et un aspect asthénique.

Le malade consulte pour l'hémorragie qui a suivi l'avulsion dentaire et, surtout, pour une grosse tuméfaction de la région sous-maxillaire droite. L'examen, orienté en premier lieu dans cette direction, montre une stomatite très prononcée, avec gencives tuméfiées, saignantes, recouvertes d'un enduit pultacé. Haleine fétide et trismus important. Il y a une réaction ganglionnaire le long de la chaîne carotidienne et dans la région sous-maxillaire, et des ganglions disséminés aux aisselles et aux aines, ganglions petits, durs, mobiles, sans périadénite.

La *rate* est difficilement percutable, mais elle est palpable par sa face antérieure.

L'examen des autres appareils ne révèle rien : cœur, poumons, système digestif, foie, reins sont normaux. L'examen des urines montre que l'élimination de l'acide urique n'est pas sensiblement augmentée. La tension artérielle est à 5 pour la minima et 10 pour la maxima, et la température oscille de 38° à 39°.

Un diagnostic de leucémie aiguë probable est alors

posé, et un examen de sang avec *numération globulaire* est demandé, dont voici le résultat :

Temps de saignement : 40' ;

Temps de coagulation : 8' ;

Globules rouges : 3.500.000 ;

Globules blancs : 21.800.

Une *ponction sternale* est pratiquée. Elle donne un liquide s'étalant assez bien. Le *myélogramme* est le suivant : « Grosse prédominance des cellules endothéliformes, quelques hématies nucléées, quelques éosinophiles ; pas de neutrophiles normaux, mais quelques granulocytes atypiques sans formes de transition avec les cellules souches. » (J. MALLARMÉ.)

Le malade est hospitalisé.

3° Histoire du malade pendant son séjour à l'hôpital. — Pour la clarté de l'exposé, les manifestations pathologiques présentées par le malade seront classées en :

Syndrome bucco-pharyngé ;

Syndrome hémorragique et anémique ;

Syndrome adéno et splénomégalique ;

Syndrome fébrile.

Cette division est quelque peu arbitraire, car il est bien évident que ces différents syndromes sont étroitement intriqués, mais elle permet d'introduire plus de clarté et d'éviter un fastidieux récit à ordonnance purement chronologique.

C'est le *syndrome bucco-pharyngé* qui domine la scène, lors de l'entrée du malade. Rappelons que celui-ci présente alors une stomatite grave, douloureuse, des amygdales très tuméfiées, un trismus accentué.

Le malade est soumis à l'examen d'un stomatologiste qui conseille des lavages de bouche et des pulvérisations de novarsénobenzol en poudre. Le trismus cesse et les accidents buccaux resteront silencieux jusqu'au 10 octobre. Or, dans l'intervalle, a été institué un traitement utilisant parallèlement l'huile soufrée, comme agent pyrétotherapique, le saccharate et le gluconate de fer comme anti-anémiques, et l'acide ascorbique contre les troubles hémorragiques. (L'exposé détaillé de la thérapeutique sera repris au chapitre qui lui est consacré.)

Une hémorragie buccale se produit le 10 octobre. Puis, le 10 novembre, une poussée de stomatite, moins intense que les précédentes. Semblables poussées se reproduiront à intervalles variables, mais atténuées dans leur intensité, jusqu'à la fin de décembre, où la stomatite reprend : gencives très rouges, œdématisées, recouvertes d'un enduit gris-brun, de caractère putrilagineux et important, surtout autour des couronnes dentaires. Œdème de la joue, et même de tout l'hémi-face, ainsi qu'amygdalite, prédominant, tantôt à droite, tantôt à gauche, avec grosse adénopathie sous-angulo-maxillaire, dure, douloureuse. On constate, en même temps, l'apparition sur la face interne de la joue, d'une fausse membrane recouvrant une ulcération du diamètre d'une pièce de 2 francs.

Les accidents s'accroissent encore dans les premiers

jours de janvier. Les éléments sphacéliques de la face interne des joues se multiplient. Il y a inflammation du canal de Sténon à droite. L'haleine est très fétide. Les ulcérations s'étendent dans les jours qui suivent, en même temps que se produira une aggravation de l'état général du malade, qui succombe le 24 janvier 1937.

Le *syndrome hémorragique et anémique* est celui qui, par son importance, domine l'histoire clinique de la maladie.

Les manifestations sont, au début, discrètes et à peu près réduites aux hémorragies gingivales. Mais, le diagnostic porté de leucémie aiguë impose une recherche systématique, par différents examens cliniques et de laboratoires, des manifestations cachées de ce syndrome.

Temps de saignement et temps de coagulation ont été mesurés une première fois, lors de l'examen général du malade, à son entrée, en même temps qu'a été pratiquée une première numération globulaire. Une recherche de sang dans les urines montre la présence de quelques rares hématies et quelques leucocytes. Un examen de fond d'œil révèle, à droite, une importante hémorragie périmaculaire, ainsi qu'une tache blanche, séquelle probable d'une hémorragie ancienne. Examen impossible à gauche, par suite d'excès de luminosité.

Dans la seconde moitié de septembre, les manifestations purpuriques font leur apparition. Une poussée de purpura est constatée au pourtour des orbites et

sur les membres inférieurs, ainsi que l'apparition à la face postérieure de la cuisse droite d'un hématome spontané, dont la ponction donne un sang pur, sans microbes. Cet hématome, et deux autres ébauches d'hématomes, disparaîtront dans les jours suivant, en relation, semble-t-il, avec l'institution du traitement.

Il se produit cependant, le 23 octobre, une poussée purpurique généralisée sur les membres inférieurs et supérieurs, le thorax et la face, au pourtour des yeux. Elle persistera avec des variantes et on remarquera, vers le milieu de novembre, des éléments purpuriques à la face interne des joues.

A la même époque, on assiste à l'apparition d'éléments nouveaux. Ce sont des éléments nécrotiques, dont la taille varie de celle d'une lentille à celle d'une pièce de 10 centimes. De légèrement brunâtres et souples à l'origine, ils deviennent violacés et indurés, à mesure de leur vieillissement. Ils sont nettement influencés par le traitement, et on les voit s'éclaircir et s'assouplir après les injections d'huile soufrée.

Ces éléments, qui siègent aux membres inférieurs avec prédominance sur les cuisses, manifestent une recrudescence au cours de la seconde quinzaine de novembre et leur diamètre tend à s'accroître. Le plus important, de forme ovalaire, a une surface correspondante à la section maxima d'un œuf de poule. Sa partie centrale laisse suinter une sérosité sanguinolente et elle est cernée d'une aréole pigmentaire jaune-verdâtre.

Du 11 au 28 novembre, se place un traitement à la rhodoquine, dérivé de la quinine. (Voir au

chapitre suivant pour les détails du traitement.) Le 28 novembre, on suspend momentanément tout traitement. A ce moment, on constate la disparition de toute poussée purpurique et de tout élément nécrotique.

Mais, dans les premiers jours de décembre, prennent place deux épisodes hémorragiques, épistaxis et gingivorragie. La reprise du traitement les fait recéder. A signaler cependant une hémorragie conjonctivale droite, le 8 décembre et, jusqu'à mi-janvier, des épistaxis minimes, mais fréquentes. C'est à cette date que la situation s'aggrave dans son ensemble. Le purpura réapparaît et se maintient en permanence, les éléments se remplaçant au fur et à mesure de leur évolution, jusqu'à l'issue fatale.

Parallèlement à ces manifestations cliniques, comment évolue la *formule sanguine* ? Les examens de sang furent répétés d'abord quotidiennement et avec numération globulaire seulement, puis, espacés de deux ou trois jours et avec formule leucocytaire. On les trouvera groupés dans le tableau ci-après (p. 33).

En ce qui concerne le *syndrome d'adénopathie et de splénomégalie*, la courbe de son évolution suit, évidemment de près, celle des syndromes précédents. Les adénopathies sous et angulo-maxillaires sont en rapport étroit avec les phénomènes bucco-pharyngés et suivent la même succession chronologique.

La rate, palpable par sa face antérieure, lors de l'entrée du malade, n'a jamais subi de grosses variations. Vers le milieu de novembre, on constate, con-

curremment à une poussée purpurique, que la rate est palpable par son bord inférieur.

Dans la première semaine de décembre, elle est palpable du bout des doigts sur le rebord costal. La splénomégalie restera discrète pendant toute la durée de la maladie.

Quant au *syndrome fébrile*, il est en liaison étroite avec les réactions du malade au traitement. Il n'est, du reste, pas analysable en tant que syndrome pathologique, la fièvre ayant été, au cours du traitement, recherchée comme agent thérapeutique et provoquée à dessein.

Autopsie. — L'autopsie pratiquée ne put laisser aucun doute sur les raisons de la mort. Elle montra des lésions leucémiques généralisées à tous les organes. Au cœur, épanchement péricardique et présence de nodules dans le myocarde et sur la cloison inter-ventriculaire. Poumons, foie, reins étaient également infiltrés. Les coupes histologiques montrent une infiltration diffuse de lymphoblastes ou cellules souches, généralisée à tous ces organes, ainsi qu'à tout le système endocrinien. Seuls, les îlots de Langerhans du pancréas étaient indemnes de cette infiltration, tranchant ainsi sur le tissu pancréatique non-endocrinien, lui-même atteint.

DATES	Globules rouges	Globules blancs	Polys neutros	Polys éosinos	Lymphos	Moy. monos Gr. monos C. souches	Hématies nuclées	Hémoglobine
3 août 1936..	3.680.000	13.400						
8 — — ..	3.400.000	40.800						
15 sept. — ..	2.160.000	17.800						
22 — — ..	2.720.000	11.400	5	3	26	64	2	
23 — — ..	2.630.000	19.600	5	2	25	60		70
26 — — ..	2.580.000	19.600	2	4	8	86	1	
29 — — ..	2.520.000	20.800	3	2	8	87	2	70
30 — — ..	2.880.000	13.600	3	2	12	83	1	
6 oct. — ..	2.790.000	26.200	4	2	8	86		
7 — — ..	2.580.000	19.000	3	2	7	88		
13 — — ..	3.020.000	16.800	2	4	12	82		
14 — — ..	3.000.000	18.600	2	5	13	80	4	
20 — — ..	3.000.000	14.400	3	3	11	83		
22 — — ..	3.440.000	26.600	2	5	13	80	2	80
27 — — ..	3.300.000		2	6	7	85		
28 — — ..	3.340.000	16.200	2	4	11	83	1	
3 nov. — ..	3.240.000	15.200	1	6	11	82		
5 — — ..	3.040.000	19.600	2	3	8	87	1	
10 — — ..	3.010.000	13.600	2	6	7	85		
12 — — ..	2.920.000	11.600	3	7	11	79	2	
17 — — ..	3.200.000	9.400	3	5	11	81		
18 — — ..	3.040.000	9.400	2	3	10	85		
27 — — ..	3.020.000	6.200	7	8	16	67	2	80
4 déc. — ..	3.040.000	15.800	4	7	11	77	1	80
7 — — ..	2.960.000	17.200	5	6	16	72	2	80
12 — — ..	3.220.000	11.800	5	6	17	72	2	80
19 — — ..	3.140.000	14.400	5	3	9	82	2	80
21 — — ..	2.840.000	14.200	3	4	8	85	1	80
30 — — ..	3.300.000	16.200	2	2	13	84	1	
5 janv. 1937..	3.070.000	26.400	2	3	8	85	1	
9 — — ..	2.980.000	21.600	2	3	5	90	2	
11 — — ..	2.760.000	19.400	2	3	4	91	1	
16 — — ..	2.820.000	43.800	2	4	4	90		
20 — — ..	2.790.000	38.200	2	4	3	90	1	

EXPOSE DE LA THERAPEUTIQUE
MISE EN ŒUVRE
A L'OCCASION DU CAS OBSERVE

Le malade, dont l'observation vient d'être rapportée, hospitalisé et traité dans le service du Professeur LÆPER, à l'hôpital Saint-Antoine, y fut soumis à une thérapeutique assez différente de la thérapeutique classiquement utilisée dans les leucémies. Cette thérapeutique, dirigée par le Professeur LÆPER et par le Professeur agrégé LEMAIRE, utilisa, en effet, concurremment à certains agents classiques, d'autres agents d'application nouvelle dans le domaine des leucémies. L'intérêt de ce traitement demeurerait cependant assez restreint s'il ne résidait que dans la nouveauté et l'originalité de sa conception. Mais le résultat obtenu semble pouvoir autoriser certains espoirs en ce qui concerne l'avenir des leucémies, en dépit d'un échec final, mais très retardé.

Ce malade posait un problème thérapeutique assez délicat, du fait de son intolérance presque absolue aux agents couramment employés dans les leucémies, tant agents anti-anémiques qu'agents leucopénisants.

Quelques transfusions furent pratiquées, au début de son séjour à l'hôpital. La transfusion trouve son application dans le traitement des leucémies, en raison de l'apport de globules rouges qu'elle réalise (les

leucémiques sont tous des anémiques) et, en raison de son effet correcteur de la diathèse hémorragique ; effet correcteur dont le mécanisme, assez obscur, réside probablement en l'apport d'éléments neufs, permettant une coagulation plus normale : plaquettes, calcium, diastases diverses. Les résultats se montrèrent, ici, plus que médiocres. Bien que la voie choisie fût la voie intramusculaire, moins traumatisante que la voie intra-veineuse, le choc fut intense, avec cyanose, refroidissement des extrémités, dyspnée, menace de collapsus. Et l'inefficacité, à échéance plus éloignée, se révéla complète.

Plus mal toléré encore fut l'essai de radiothérapie, qui n'aboutit qu'à un désastre : asthénie profonde, accentuation de l'anémie, altération croissante de l'état général. C'est alors que le Professeur agrégé LEMAIRE tenta la mise en œuvre d'un traitement excluant transfusions et rayons X et poursuivant, par d'autres procédés, les deux fins essentielles : combattre l'anémie et les accidents hémorragiques et freiner la genèse désordonnée des leucocytes.

I. — **Thérapeutique anti-anémique.** — Il est inutile de rappeler l'important et classique rôle du *fer* dans la médication anti-anémique. Le but initialement poursuivi, dans le cas présent, par l'emploi du fer, était le blocage du système réticulo-endothélial, origine possible des cellules souches, dont on a vu dans la formule sanguine la forte proportion. Le fer est

couramment employé en solution à 5 % pour le blocage expérimental du système réticulo-endothélial chez les animaux. Chez l'homme, aucun test précis ne permet d'affirmer que ce blocage soit réalisable aux doses faibles, seules utilisables chez lui. Il est même assez vraisemblable que ces petites doses ont un effet qui est plus d'excitation que de blocage. A la vérité, ni l'hémogramme, ni le myélogramme n'ont pu établir ici, sous l'influence de la médication ferrique, un blocage du système réticulo-endothélial et une variation sensible de la leucopoïèse. Une coloration du sang au bleu de Prusse n'a pas davantage montré la présence d'inclusions ferriques dans les leucocytes du sang circulant, immédiatement après l'injection de fer. Il est donc apparu, contrairement aux prévisions, qu'il n'y avait pas là un moyen indirect de prouver l'origine réticulo-endothéliale des cellules souches. Cependant, si l'action fut douteuse sur la leucopoïèse, elle fut, par contre, évidente sur l'érythropoïèse, comme il sera vu plus loin.

Donnons quelques détails sur les médicaments utilisés, leur formule, et la technique de leur préparation qui fut confiée à M. LESURE, dans le laboratoire du service.

Les formes choisies furent le gluconate et le saccharate de fer, gluconates et saccharates ayant déjà fait l'objet d'une assez longue expérience sous forme de gluconate et saccharate de calcium.

En un premier temps de l'essai, le malade reçut, par voie intraveineuse, du saccharate de fer, après que

celui-ci eut été expérimenté par le Professeur agrégé LEMAIRE sur le lapin. La préparation de saccharate de fer, quoique relativement bien supportée, n'était pas sans provoquer, chez le malade, des réactions pénibles, peut-être attribuables à un défaut d'ajustement du pH de la solution injectée au pH du milieu humoral. M. LESURE procéda à cet ajustement qui soulevait une difficulté technique. Le fer, en effet, est surtout efficace à l'état réduit, sous forme de sel ferreux. Or, il ne se maintient sous cette forme qu'en milieu acide, faute de quoi son oxydation immédiate en sel ferrique se produit. Tel était le contenu des premières ampoules injectées : un sel ferreux en solution acide, mais trop acide pour que le sang le tolérât facilement. La nécessité d'un tamponnement s'imposait donc, mais il fallait que ce tamponnement pût être réalisé extemporanément, de façon à éviter l'oxydation du sel ferreux et sa transformation en sel ferrique. Le produit fut alors mis au point sous forme d'ampoules jumelées contenant, l'une un sel ferreux à un pH voisin de 3,6, l'autre une solution tampon à un pH 9, et permettant, par son mélange avec la première, l'obtention d'une solution à un pH se plaçant entre 5 et 6, et, par conséquent, tolérable pour l'organisme.

Plusieurs formules furent préparées : en premier lieu, saccharate et gluconate de fer seuls, puis, sur les conseils de M. LESURE, une solution combinant le gluconate de fer à l'acide ascorbique.

L'*acide ascorbique*, ou vitamine C, semble, en effet, devoir conquérir un rôle non négligeable dans la thérapeutique des leucémies, dont certaines manifesta-

tions (accidents hémorragiques buccaux et cutanés) sont en rapport étroit avec le syndrome pathologique résultant de la carence en vitamine C. On connaît déjà son emploi dans le purpura. Les avis sont, d'ailleurs, partagés sur la valeur thérapeutique, en ce qui concerne les leucémies, de l'acide ascorbique. N. GINGOLD, étudiant l'action de l'acide ascorbique sur l'appareil hémopoïétique normal et pathologique, conclut à son activité indiscutable sur les syndromes hémorragiques et à son efficacité très douteuse, sinon nulle, sur les leucémies. L'opinion opposée est représentée, en particulier, par quelques auteurs américains, PLUM P., THOMSEN S., qui ont signalé les heureux effets obtenus, au cours des leucémies, surtout des leucémies aiguës, grâce à l'administration d'acide ascorbique par voie buccale et intraveineuse. Le mécanisme d'action de l'acide ascorbique consiste probablement en un blocage du système réticulo-endothélial et en une modification des parois vasculaires altérées par le processus leucémique.

A la combinaison gluconate de fer et acide ascorbique furent enfin ajoutées des traces de cuivre et de manganèse pour jouer un rôle de catalyseurs et, selon l'opinion de FONTES et THIVOLLES, suractiver la préparation.

L'administration de cette association fut presque quotidienne jusqu'à mi-décembre 1936 et interrompue seulement les jours où se plaçait une autre médication. Le malade recevait, à chaque injection, une ampoule, soit 2 centimètres cubes d'une solution contenant 0 gr. 02 d'acide ascorbique et 0 gr. 044 de

gluconate de fer pour 1 centimètre cube. A partir de la mi-décembre, des intermittences furent ménagées pour éviter l'accumulation de plusieurs produits.

Le résultat de cette médication anti-anémique demande à être apprécié sur un certain laps de temps. Les examens de sang mettent en lumière l'action sur la série rouge, assez inhabituelle et qui vaut d'être signalée : le nombre des globules rouges, quoique évidemment diminué par le processus pathologique, se maintint, sous l'influence du traitement, à un taux relativement élevé pour un leucémique et se releva même, à diverses reprises, de façon sensible. (Nous prions qu'on veuille bien se reporter à la page 33, consacrée aux examens de sang.) Quant au taux d'hémoglobine, il demeura à peu près constamment aux environs de 80, taux correspondant à 4.000.000 de globules rouges de valeur globulaire normale.

Un tel résultat n'est d'ailleurs pas imputable au seul traitement anti-anémique. Il est hors de doute qu'il est dû, pour une bonne part, à la thérapeutique visant plus particulièrement la correction de la leucopoièse.

II. — Thérapeutique pyrétothérapique. — La radiothérapie avait dû être éliminée, le malade ayant présenté à ce traitement une intolérance quasi absolue. Les effets de la radiothérapie sont, du reste, non véritablement modificateurs du désordre de la leucogénèse, mais purement leucopénisants, souvent avec

excès, et toujours indissociables d'un effet secondaire érythrolytique très fâcheux.

Différents essais de *malariathérapie* dans les leucémies firent envisager ce mode de traitement. L'emploi, à la vérité, en avait été fait, surtout dans les leucémies myéloïdes chroniques, emploi se basant, semble-t-il, sur l'action leucopénisante bien connue du paludisme. M. WOLF relate les essais qui furent faits de ce mode de traitement : par SCHUPPER, utilisant dans la leucémie chronique le *plasmodium vivax* ; par LUCHERINI, dans un cas de leucémie myéloïde sub-aiguë ; et par des Allemands (TOENISSEN, ROSENOW). L'effet, d'après WOLF, n'en était guère satisfaisant : résultat seulement passager et affectant fâcheusement la série rouge. Il conclut que le paludisme n'agit que « par les crises fébriles qui représentent un type un peu spécial de choc, mais nullement par une action spécifique des hématozoaires sur les globules blancs », et qu'« en principe, ce traitement paraît en revenir à un simple traitement de la leucémie par protéinothérapie ». WOLF relate également, sans lui attribuer plus de succès, un essai de thérapeutique au *Dmelcos*, qu'il pratiqua lui-même, dans un cas de leucémie myéloïde chronique. Il porte un jugement un peu plus favorable sur la protéinothérapie par les albumines étrangères, tout en insistant sur ses effets aussi « transitoires que peu marqués ».

Le Professeur agrégé MOLLARET, d'une compétence estimée en matière de malariathérapie, ne conseilla

pas ici l'impaludation, thérapeutique aussi active que coûteuse pour l'organisme (il était à craindre que l'état général précaire du malade ne lui permît pas d'en faire les frais). Il suggéra l'*huile soufrée*, qui avait fait l'objet de ses travaux avec MICHAUX et TONNET, présentés au Premier Congrès de Thérapeutique, en 1933 — travaux établissant que l'huile soufrée est susceptible de procurer dans le traitement de la paralysie générale des effets comparables à ceux de l'impaludation.

Semblable thérapeutique ne paraît pas, à première vue, se justifier dans une affection déjà fébrile par elle-même, et moins encore si l'on se souvient que l'huile soufrée provoque, en tous cas en dehors des hémopathies, de la leucocytose. Mais, il est un fait curieux, constaté depuis longtemps au cours des leucémies, au moins des leucémies chroniques : c'est la modification de la formule sanguine dans le sens d'un retour, temporaire il est vrai, à la normale, sous l'influence d'une maladie infectieuse intercurrente.

De plus, la pyrétothérapie modifie ce mode de comportement général de l'organisme qu'on a pu nommer l'« ergie », c'est-à-dire l'ensemble de ses tendances, aptitudes réactionnelles : inhibition ou exaltation, par rapport au seuil réactionnel normal, des processus de défense (libération de leucocytes, de diastases, formation d'anticorps, etc...). Il en est, par exemple, ainsi dans la paralysie générale, où l'on sait que la pyrétothérapie transforme un état anallergique de l'affection en état allergique, désormais susceptible de réagir au traitement spécifique. Cet effet résulte

probablement d'une action sur le système réticulo-endothélial, action qu'aucun test précis n'a, malheureusement, pu mettre en évidence.

L'huile soufrée fut administrée en injections intramusculaires de 2 centimètres cubes et à la fréquence d'une injection par semaine. Son administration n'alla pas sans inconvénients : douleur et gonflement local, nécessitant l'application de compresse chaudes et se prolongeant deux à quatre jours. L'effet, sur la courbe thermique, était assez variable : le plus souvent évident, provoquant une élévation de la température à 40° ou 40°5, mais, parfois, n'apparaissant pas. Le résultat clinique proprement dit fut surtout net en ce qui concerne les manifestations hémorragiques. On put observer, en rapport avec les injections d'huile soufrée, une évolution régressive manifeste des accidents purpuriques, hématomes, nodules cutanés nécrotiques. Mais, la formule sanguine, telle qu'elle se dégage des examens de sang, ne semble pas avoir été influencée avec netteté par ce traitement.

III. — Thérapeutique anti-infectieuse. — A la pyréthérapie, fut adjoint un traitement par la quinine et ses dérivés, dont l'utilisation nouvelle dans ce domaine, est inspirée des travaux d'OBERLING et GUÉRIN. Ces deux auteurs, dans l'étude qu'ils ont consacrée à la leucémie des poules, ont réuni sur la question un important matériel expérimental. De leurs travaux, ils concluent à l'existence très probable d'un agent infectieux. Cet agent serait un virus filtrant,

hémotrope, mais dont le tropisme peut être modifié en faisant varier les conditions expérimentales. D'hémotrope qu'il est, se manifestant par un processus leucémique, il peut alors devenir, selon l'expression des auteurs, « cytotrope », « histotrope », et donner naissance à des tumeurs de type réticulo-endothélial. Ce passage d'une forme à l'autre est obtenu, soit par action sur les tissus, pour modifier leur réceptivité au virus (par exemple, par blocage du système réticulo-endothélial), soit par modification du virus lui-même, préalablement à l'inoculation (séjour à la glacière, addition de glycérine, etc...). Souvent, d'ailleurs, les deux manifestations pathologiques, leucémie et tumeur, sont associées. Or, le phénomène leucémie, tuant prématurément l'animal, gêne beaucoup l'expérimentation. Les auteurs cherchèrent donc à supprimer le virus dans le sang circulant. Après avoir essayé, avec des résultats peu encourageants, les arsénicaux, le benzol, le thorium, ils utilisèrent la *quinine et ses dérivés*, guidés dans ce choix par leur hypothèse de la parenté du virus leucémique avec les ferments et la notion de l'action antifermenaire de la quinine.

Le premier produit essayé fut une solution aqueuse de chlorhydrate neutre de quinine, administrée par voie intraveineuse, de façon à obtenir un taux de concentration élevée dans le sang. Des accidents (thromboses) obligèrent à recourir à des produits mieux tolérés par voie intraveineuse : la plasmochine et la rhodoquine. La plasmochine, administrée à sept

poulets inoculés avec des souches de virus leucémique, donna les résultats suivants : quatre morts consécutives à la leucémie, une mort par choc toxique et deux guérisons. Plus encourageants furent les effets de la rhodoquine, utilisée en solution à 0 gr. 01 pour un centimètre cube, diluée à 1/25^e dans du sérum physiologique, chaque poulet recevant par jour 0 cc., 5 de ce mélange par voie intraveineuse. Dix poulets furent soumis à ces injections, dont voici les résultats : un cas de mort sans effet constatable du produit ; deux cas de guérison temporaire, suivie de récurrence et de mort ; sept cas de guérison, maintenue un temps variant de deux à dix semaines. Ces sept derniers cas ne semblent pas attribuables à la guérison spontanée, celle-ci étant rarissime et s'accompagnant, en tout cas, de perte de virulence du sang, virulence qui était, ici, conservée.

Pour OBERLING et GUÉRIN, la quinine serait donc anti-leucémique par l'intermédiaire de son action destructrice sur le virus, cause de la prolifération des leucocytes. Bien que rien n'autorise encore à conclure de la nature infectieuse probable de la leucémie des poules à une origine semblable des leucémies humaines, il a paru logique d'utiliser ces données expérimentales pour tenter en thérapeutique humaine, un traitement par la quinine.

La rhodoquine fut choisie comme ayant donné les meilleurs résultats à OBERLING et GUÉRIN, et son administration, commencée au milieu de novembre 1936. D'après les documents du Docteur Ph. DECOURT, la

rhodoquine ne semble avoir jamais été administrée auparavant chez l'homme, que par voie buccale. Mais, la nécessité de frapper plus fort s'imposait ici. On pratiqua en premier lieu deux injections intramusculaires de 0 gr. 01, puis tous les deux jours des injections intraveineuses à doses progressives :

Deux injections à 0 gr. 005 ;

Deux injections à 0 gr. 010 ;

Quatre injections à 0 gr. 015.

Le malade reçut ainsi en une première série 0 gr. 11. Après un repos, la rhodoquine sera reprise du 30 décembre 1936 au 15 janvier 1937, par cures totalisant chacune au maximum 0 gr. 10 à 0 gr. 12 du produit, de façon à éviter son accumulation. Elle fut assez bien supportée, bien que son administration nécessitât une surveillance attentive du pouls et de la tension artérielle. Les examens de sang établissent une courbe favorable de la formule sanguine, effet qui n'est attribuable qu'à la quinine, toute autre médication étant, à ce moment, suspendue.

C'est alors que tous les espoirs semblaient permis qu'une assez brusque aggravation, tant de l'état clinique que de la formule sanguine (réascension des globules blancs, avec cependant maintien des globules rouges), emporta le malade.

CONCLUSIONS

Cet essai de thérapeutique de la leucémie aiguë, outre l'intérêt qu'il présente du fait de son application possible à des malades ne supportant pas le traitement habituel, nous a paru mériter d'être signalé pour ses résultats. Il peut se résumer ainsi :

A partir de notions raisonnées (mais de la vérification desquelles aucune preuve ne peut, malheureusement, être apportée), une thérapeutique à plusieurs fins fut instituée :

— thérapeutique anti-anémique par le fer et l'acide ascorbique ;

— thérapeutique pyrétothérapique par l'huile soufrée, qui eut une influence manifeste et constatée à maintes reprises sur les infiltrations leucémiques de la peau ;

— thérapeutique anti-infectieuse par la rhodokuine, reposant sur l'hypothèse d'un virus filtrant, agent possible de la leucémie humaine.

Ces thérapeutiques ayant été poursuivies simultanément, il est difficile de leur attribuer en toute certitude leurs résultats respectifs. Ceux-ci dans leur ensemble présentent surtout deux faits dignes de remarque :

— le cas envisagé était un cas de leucémie aiguë, maladie dont l'évolution habituelle ne dépasse pas quelques semaines. Or, ce malade, dont l'affection a son début apparent et rapidement grave en juin 1936, ne succombera que fin janvier 1937, c'est-à-dire après huit mois ;

— les examens de sang établissent la conservation d'un taux satisfaisant de globules rouges pendant toute l'évolution, et la simultanéité de deux variations : baisse du taux des globules blancs et maintien ou même relèvement du taux des globules rouges. Ce résultat s'oppose à celui des rayons X qui entraînent une déglobulisation à la fois rouge et blanche.

Précisons, cependant, que le traitement, en dépit de ses heureux effets, ne fut que symptomatique, que la longue survie procurée aboutit néanmoins à un échec final et que l'autopsie établit, de façon non douteuse, une persistance du processus leucémique qui ne permet pas d'imputer la mort à une maladie intercurrente.

Tel est le passif de cet essai thérapeutique. Il ne doit pas nous empêcher de retenir à son actif la longue survie et l'évolution de la courbe de la formule sanguine.

Vu le Président de thèse :
M. Lœper.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR
DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
G. ROUSSY.

Vu :

LE DOYEN,
M. TIFFENEAU.

BIBLIOGRAPHIE

- P. EMILE-WEIL, P. ISCH-WALL, S. PERLÈS. — Les cryptoleucémies. (*La Presse Médicale*, 1936.)
- Ph. PAGNIEZ. — L'évolution du problème de la leucémie d'après quelques travaux récents. (*La Presse Médicale*, 1^{er} juillet 1936.)
- P. EMILE-WEIL et SCEMAMA. — Un cas de cryptoleucémie d'aspect hémogénique. (*Le Sang*, 1935.)
- J. MILHIT et M. LAMY. — Leucose hémorragique aiguë. (*Société Médicale des Hôpitaux*, 1935.)
- Anémies préleucémiques. *Id.*
- LEREBoullet et BAIZE. — La leucémie aiguë chez l'enfant. (*Archives des Maladies du cœur*, 1936.)
- Ch. OBERLING et M. et P. GUÉRIN. — Influence de la quinine et de ses dérivés sur la leucémie transmissible des poules. (*Société de Biologie*, 30 juin 1934.)
- Ch. OBERLING et M. GUÉRIN. — La leucémie transmissible des poules dans ses rapports avec les tumeurs malignes. (*Conférence*, Amsterdam, juin 1935.)
- Günter WALBACH. — Recherches sur la leucémie des poules. (*Le Sang*, 1935. T. II.)
- P. CHEVALLIER. — *Le Sang*, 1934. T. II.
- T. SARAGEA et VALTER. — Contribution à l'étude de l'état préleucémique. (*Société roumaine d'hématologie*. Séance du 9 mai 1934. *Le Sang*, 1934.)
- M. LØPER. — Thérapeutique médicale. Tome IV.
- Maurice WOLF. — Traitement des leucémies.
- AUBERTIN. — Dangers de la téléroentgenthérapie totale. (*Le Sang*, 1937.)
- N. GINGOLD. — Action de l'acide ascorbique sur l'appareil hématopoïétique normal et pathologique. (*Le Sang*, 1937.)
- PLUM P. et THOMSEN S. — *Le Sang*, 1937.
- Allan LERNER. — Sur les cryptoleucémies. (*Thèse*, 1936.)
- Georges FONTES et Lucien THIVOLLES. — Recherches expérimentales sur la thérapeutique de l'anémie grave par carence martiale. (*Le Sang*, 1936.)
- Compte Rendu du Premier Congrès de Pyrétothérapie. (*La Presse Médicale*, 28 août 1937.)
- F. MAS y MAGNO fils. — Alicante. Le diagnostic des leucémies aiguës. (*Le Sang*, 1937.)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	9
La position actuelle de la question des leucémies.. ..	11
I. — Le problème de la conception et de la définition de la maladie.. .. .	11
II. — Le problème thérapeutique.. .. .	16
Observation.. .. .	24
Exposé de la thérapeutique mise en œuvre à l'occasion du cas observé	34
Conclusions.	47

